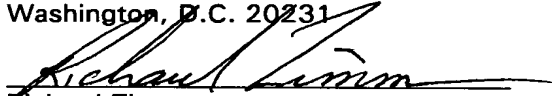


JOINT INVENTORS

"EXPRESS MAIL" mailing label No.
EM099777552US.

Date of Deposit: November 29, 1999

I hereby certify that this paper (or fee) is being
deposited with the United States Postal
Service "EXPRESS MAIL POST OFFICE TO
ADDRESSEE" service under 37 CFR §1.10 on
the date indicated above and is addressed to:
Assistant Commissioner for Patents,
Washington, D.C. 20231


Richard Zimmermann

APPLICATION FOR UNITED STATES LETTERS PATENT

S P E C I F I C A T I O N

TO ALL WHOM IT MAY CONCERN:

Be it known that we, Wilfried FISCHER, a citizen of Germany,
residing at Frankfurter Ring 193a, D-80807 München, Germany, and Petra
HUBER, a citizen of Germany, residing at Frankfurter Ring 193a, D-80807
München, Germany, have invented a new and useful
TRANSDERMALSYSTEME ZUR ABGABE VON CLONIDIN (TRANSDERMAL
SYSTEM FOR DELIVERING CLONIDINE), of which the following is a
specification.

Transdermalsysteme zur Abgabe von Clonidin

Die Erfindung betrifft wirkstoffhaltige Transdermalsysteme (im folgenden auch Matrixpflaster oder einfach Pflaster genannt) zur Abgabe von Clonidin und ihre Verwendung zur Behandlung von Hypertonie, Migräne, Angstzuständen, hyperkinetischen Verhaltensstörungen, Entzugerscheinungen bei Alkohol- oder Drogenentzug und menopausalen Symptomen.

Wirkstoffhaltige Transdermalsysteme ("Pflaster") sind dem Fachmann auf dem Gebiet der pharmazeutischen Technologie seit ca. 20 Jahren bekannt. Im wesentlichen werden zwei große technische Systeme unterschieden: Matrix- und Reservoirsysteme. Die Erfindung betrifft nur Matrixsysteme, bei denen medizinische Wirkstoffe direkt in eine halbfeste Matrix aus Polymeren eingebettet werden.

Clonidin ist ein Antisymphotonikum mit Imidazolin-Struktur. Es weist Affinität zu α_1 - - und stärker - zu prä- und postsynaptischen α_2 -Adrenozeptoren auf und senkt den peripheren Sympathikustonus. Clonidin bewirkt in erster Linie eine Blutdrucksenkung aufgrund absinkenden Herzzeitvolumens und - bei längerer Medikation - durch Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes. Zugleich vermindert es die Renin-Aus-

schüttung mit einer Abnahme von Angiotensin II im Blutplasma unter Freisetzung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde.

Clonidin wird z. B. bei folgenden Indikationen eingesetzt:

5

- Hypertonie
- Migräne
- Angstzuständen
- hyperkinetischen Verhaltensstörungen
- 10 - Entzugerscheinungen bei Alkohol- oder Drogenentzug
- menopausalen Symptomen

Clonidin-Hydrochlorid existiert als mesomerische Komponente. Der chemische Name ist 2-(2,6-Dichlorophenylamino)-2-imidazolin-Hydrochlorid. Molekülformel: $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$, Molekular-
15 masse: 266.56

Es sind verschiedene Transdermalsysteme, die Clonidin enthalten, entwickelt worden. So beschreibt das US-Patent 4,559,222
20 vom 17. Dezember 1985 ein mehrschichtiges Transdermalsystem, in dem Clonidin-Base in Mineralöl zusammen mit kolloidalem Siliciumdioxid in einer ersten Schicht in einem Polyisobutylenklebstoff enthalten ist. Auf diese Schicht wird eine mikroporöse Membrane aufgebracht, auf die wiederum eine Klebstoffschicht aufgebracht wird. Diese Klebstoffschicht wird
25 auf die Haut geklebt. Das Transdermalsystem ist auf der Seite der wirkstoffhaltigen Schicht mit einer für Clonidin undurchlässigen Folie abgedeckt. Nachteile dieses Systems sind die bekannte schlechte Hautverträglichkeit von Polyisobutylenklebstoffen, das komplizierte und teure Herstellungsverfahren durch die vielen benötigten Schichten und die prinzipiell auftretende physikalische Instabilität des Systems, da
30

die mit der Haut in Kontakt tretende Schicht sich im Lauf der Lagerung mit Clonidin sättigt, wodurch sich das Freisetzungsverhalten des Systems verändert, d.h. ein länger gelagertes System setzt nach dem Aufkleben auf die Haut den Wirkstoff aus der Kontaktschicht schneller frei als durch die mikroporöse Membrane nachgeliefert werden kann. Ein weiterer Nachteil ist die schlechte Klebkraft des Systems. Da das Transdermalsystem sieben Tage lang getragen werden soll, muß der Hersteller ein wirkstofffreies Pflaster mitliefern, das über das eigentliche Clonidin enthaltende System zur zuverlässigen Fixierung geklebt werden muß. Die erhöht weiterhin die Kosten sowie den Aufwand des Anwenders.

Das US-Patent 5,762,952 vom 9. Juni 1998 beschreibt ein verbessertes System, bestehend aus einem selbstvernetzenden Acrylatklebstoff, in den z. B. Clonidin zusammen mit bei höheren Temperaturen flüchtigen Hilfsstoffen wie Lösemitteln oder Resorptionsförderern eingearbeitet wird. Die Vernetzung ist notwendig, um die Konsistenz der Klebstoffmasse zu erhöhen, die durch den Zusatz hoher Mengen flüssiger Komponenten wie Lösemittel oder Resorptionsförderer stark soweit vermindert wird, daß keine kohärente Klebstoffschicht mehr entsteht. Nachteile dieser Erfindung sind zum einen die Verwendung toxischer Vernetzer sowie potentiell hautirritierender Lösemittel und Resorptionsförderer.

Das US-Patent 5,958,446 beschreibt eine Erfindung, nach der ein Gemisch aus selbstklebenden Acrylaten und Polyisobutylen oder Silikonen einen höheren Fluß durch die Haut ergibt als bei alleiniger Verwendung der Polymeren. Das Patent beansprucht zwar die Verwendung von Clonidin als Wirkstoff, führt jedoch kein Beispiel dazu aus. Der Nachteil der beschriebenen

Erfindung liegt darin, daß die Kombination zweier Polymerer in der überwiegenden Anzahl der beschriebenen Beispiele (z. B. mit 17 β -Estradiol, Norethisteronacetat, Pilocarpin, sämtlich Substanzen, die gut durch die Haut penetrieren) unter Anwendung von Resorptionsförderern wie Lecithin oder Propylenglycol hergestellt wurde, um einen ausreichenden Fluß zu erhalten. Das heißt, die Verwendung der im Patent beschriebenen Gemische aus Polymeren allein reicht nicht aus, um Transdermalsysteme mit ausreichender Wirkung herzustellen.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung liegt nun darin, ein Transdermalsystem zur Abgabe von Clonidin zur Verfügung zu stellen, das sehr kostengünstig produziert werden kann, sehr hautschonend ist, für die Patienten einfach anzuwenden ist, keine zusätzliche Fixierhilfe benötigt, zwischen 100 und 300 μ g Clonidin pro Tag durch die Haut freigibt und keine toxischen Vernetzer oder Lösemittel/Resorptionsförderer enthält

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe mit einem Transdermalsystem zur Abgabe von Clonidin gemäß Patentanspruch 1 gelöst.

Die Erfindung betrifft somit Transdermalsysteme zur Abgabe von Clonidin, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie eine Clonidin enthaltende Haftkleberschicht auf Basis eines 2-Ethylhexylacrylat-Vinylacetat-Copolymers aufweisen.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung dieser Transdermalsysteme zur Behandlung von Hypertonie, Migräne, Angstzuständen, hyperkinetischen Verhaltensstörungen, Entzugerscheinungen bei Alkohol- oder Drogenentzug und menopausalen Symptomen gemäß Patentanspruch 15.

Die Erfindung beruht auf dem überraschenden Befund, daß ein druckempfindlicher Haftkleber auf Acrylatbasis, der ausschließlich aus den Monomeren 2-Ethylhexylacrylat und Vinylacetat besteht, alle oben genannten Anforderungen erfüllt:

5 Clonidin-Base ist in ausreichender Konzentration in dem getrockneten Klebstoff löslich und das chemische Potential von Clonidin in dem getrockneten Kleber ist ohne Zumischung weiterer Komponenten hoch genug, um über sieben Tag einen ausreichenden Wirkstoff-Fluß durch intakte Haut aufrecht zu er-
10 halten. Der Klebstoff benötigt keinen Vernetzer, um eine optimale Konsistenz zusammen mit dem darin gelösten Clonidin zu ergeben. Die Klebkraft ist so hoch, daß eine ausgezeichnete Klebkraft über sieben Tage ohne wesentliche Hautirritationen erreicht wird. Die Verwendung von zusätzlichen Fixierhilfen
15 ist überflüssig.

Weitere vorteilhafte und bevorzugte Ausführungsformen sind Gegenstand der Unteransprüche.

20 Eine vorteilhafte Ausführungsform ist dadurch gekennzeichnet, daß die Haftkleberschicht Clonidin im Konzentrationsbereich von 0,1 bis 20 Gew.-% aufweist.

Eine weitere vorteilhafte Ausführungsform ist dadurch gekennzeichnet, daß die Haftkleberschicht Clonidin im Konzentrationsbereich von 2 bis 10 Gew.-% aufweist.
25

Eine weitere vorteilhafte Ausführungsform ist dadurch gekennzeichnet, daß neben dem Clonidin und dem 2-Ethylhexylacrylat-
30 Vinylacetat-Copolymer ferner Füllmittel und/oder Hautschutzstoffe und/oder Klebrigmacher in der Haftkleberschicht enthalten sind.

Eine weitere vorteilhafte Ausführungsform ist dadurch gekennzeichnet, daß die Clonidin enthaltende Haftkleberschicht eine Schicht eines flächigen selbstklebenden Pflasters mit mehrschichtigem Aufbau bildet.

Eine weitere vorteilhafte Ausführungsform ist dadurch gekennzeichnet, daß das Pflaster neben der Clonidin enthaltenden Haftkleberschicht eine Abdeckung und auf der der Abdeckung gegenüberliegenden Seite einen die Haftkleberschicht temporär abdeckenden und abziehbaren Träger aufweist.

Eine weitere vorteilhafte Ausführungsform ist dadurch gekennzeichnet, daß die Abdeckung aus Kunststoffolie, Kunststoffschaum, Gewebe oder Vlies besteht.

Eine weitere vorteilhafte Ausführungsform ist dadurch gekennzeichnet, daß der Träger aus Kunststoffolie, Papier oder einem Laminat daraus besteht.

Eine weitere vorteilhafte Ausführungsform ist dadurch gekennzeichnet, daß der Träger silikonisiert ist.

Eine weitere vorteilhafte Ausführungsform ist dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Kunststoffolie um Polyester-, Polyethylen- oder Polypropylen-Folie handelt.

Eine weitere vorteilhafte Ausführungsform ist dadurch gekennzeichnet, daß die trockene Haftkleberschicht ein Flächengewicht von 20 bis 150 g/m² hat.

Eine weitere vorteilhafte Ausführungsform ist dadurch gekennzeichnet, daß die trockene Haftkleberschicht ein Flächengewicht von 50 bis 120 g/m² hat.

- 5 Eine weitere vorteilhafte Ausführungsform ist dadurch gekennzeichnet, daß die Abgaberate 10 bis 1000 µg Clonidin pro Tag beträgt.

- 10 Eine weitere vorteilhafte Ausführungsform ist dadurch gekennzeichnet, daß die Abgaberate 50 bis 500 µg Clonidin pro Tag beträgt.

Im folgenden wird die Erfindung ohne Beschränkung detaillierter beschrieben.

- 15 Die Herstellung von Clonidin-Pflastern wird auf herkömmlichen Maschinen, die dem Fachmann bekannt sind, vorgenommen.

- 20 Clonidin-Base wird in einem geeigneten, leicht flüchtigen Lösemittel, z. B. Ethylacetat, Ethanol oder Isopropanol, gelöst oder dispergiert. Die Lösung/Dispersion wird mit einer Lösung des oben beschriebenen druckempfindlichen Haftklebers in einem geeigneten Gefäß gemischt. Fakultativ, aber nicht zwingend notwendig, können übliche Stoffe wie Füllmittel, Hautschutzstoffe, Klebrigmacher o. ä. zugesetzt werden. Das Gemisch aus Clonidin und dem Acrylat und ggf. weiteren Stoffen wird in einer üblichen Beschichtungsmaschine auf ein Substrat bzw. einen Träger, z. B. aus silikonisierten Kunststofffolien, silikonisiertem Papier o. ä., aufgetragen und in einem nach-
- 25 folgenden Trockner vom Lösemittel befreit. Nach dem Verlassen des Trockners wird die nun getrocknete und selbstklebende Wirkstoff/Klebstoffmatrix mit einer weiteren Schicht, die z.
- 30

B. eine Kunststoffolie, ein Vlies, ein Kunststoffschaum, ein Gewebe o. ä. sein kann, zur Abdeckung kaschiert.

In einem weiteren Verarbeitungsschritt werden in einer dem Fachmann bekannten Schneide- oder Stanzvorrichtung die gewünschten Transdermalsysteme mit definierter Form und Größe ausgeschnitten oder gestanzt. Die fertigen Systeme werden zum Schutz in Beutel oder ähnliche Verpackungen eingebracht.

Typischerweise enthalten die Systeme Clonidin im Konzentrationsbereich von 0,1 bis 20 %, bevorzugt im Bereich von 2 bis 10 %. Das Flächengewicht der getrockneten Haftkleberschicht (Matrix) liegt üblicherweise im Bereich von 20 bis 150 g/m², bevorzugt im Bereich von 50 bis 120 g/m². Die Abgaberate liegt im Bereich von 10 bis 1000 µg Clonidin pro Tag, bevorzugt im Bereich von 50 bis 500 µg pro Tag.

Zur Charakterisierung der Transdermalsysteme im Hinblick auf ihre Wirkstoffabgabe werden im wesentlichen zwei Methoden angewendet:

1. In-vitro-Hautpermeationsuntersuchungen
2. In-vitro-Freisetzungsuntersuchungen nach gültigen Pharmakopöen

Hauptpermeationsuntersuchungen werden häufig an isolierter Haut von Nacktmäusen durchgeführt. Dabei wird ein Pflasterstück auf die Oberseite der Haut geklebt und in einer Diffusionszelle montiert. Eine Pufferlösung (Akzeptor) tritt dabei mit der Unterseite der Haut in Kontakt und es wird die zeitabhängige Konzentrationsänderung im Akzeptormedium gemessen.

Die Ergebnisse, die mit den erfindungsgemäßen Zubereitungen erhalten wurden, sind in den folgenden Beispielen aufgeführt.

Die In-vitro-Freisetzungsuntersuchungen werden in Glasgefäßen ausgeführt, die nach den Bestimmungen der Pharmakopöen aufgebaut sind. In einem zylindrischen 1-Liter-Gefäß mit rundem Boden wird das Pflaster auf einer Siebplatte so befestigt, daß die Klebeschicht nach oben weist. Die Siebplatte wird auf den Boden des Gefäßes gebracht und das Gefäß mit Wasser gefüllt, worauf mit einem definierten Rührer zum Konzentrationsausgleich gerührt wird. Hierbei wird ebenfalls die zeitabhängige Konzentration in dem Medium, in das die Freisetzung erfolgt, gemessen. Die Ereignisse dieser Untersuchungen sind in den Beispielen aufgeführt.

Der Unterschied zwischen diesen Methoden besteht darin, daß die Freisetzungsuntersuchungen nur das Freisetzungsverhalten des Wirkstoffes aus dem Pflaster berücksichtigen, was jedoch in der Regel nicht mit der biologischen Wirkung korreliert.

Das Hautpermeationsmodell berücksichtigt dagegen zusätzlich zur notwendigen Freisetzung die Verteilung des Wirkstoffes in die Haut und die Diffusion durch die Haut. Hiermit sind in der Regel Korrelationen mit der biologischen Wirkung möglich.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung ohne sie zu beschränken.

Vergleichsbeispiel 1

Ein handelsübliches Clonidin-Pflaster, Catapres® TTS, mit folgender Charakteristik:

Gehalt Clonidin: 5 mg
Fläche: 7 cm²

Zusammensetzung (qualitativ):

- 5 Mineralöl
Polyisobutylene
kolloidales Siliciumdioxid
mikroporöse Polypropylenmembran
- 10 wurde entsprechend dem Europäischen Arzneibuch einer In-vitro-Dissolutionsuntersuchung unterzogen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.
- Ergänzend wurde das In-vitro-Hautpermeationsverhalten mit ei-
- 15 nem Mäusehautmodell untersucht.
- Durchführung:
- Ein 1,5 cm² großes Stück Haut von weiblichen Nacktmäusen, das von Unterhautgewebe befreit wurde, wird auf die genau 1 cm²
- 20 große Öffnung einer automatisierten Diffusionszelle gelegt, mit einem ca. 1,5 cm² großen Stück des Clonidin-Pflasters beklebt und mit einer Andruckvorrichtung auf der Zelle abgedichtet. Dann wird die Zelle mit 25 ml einer physiologischen HEPES-Pufferlösung gefüllt und auf 34° C temperiert. Zu defi-
- 25 nierten Zeitpunkten werden aus der Pufferlösung Proben gezogen und der Wirkstoffgehalt in ihnen durch Hochdruckflüssigchromatographie bestimmt.
- Nach diesem Verfahren wurden alle unten beschriebenen Pflaster
- 30 untersucht.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Vergleichsbeispiel 2

5 Zum Vergleich wurde ein Clonidin-Pflaster unter Verwendung eines selbstvernetzenden Acrylatklebers ohne hinzugefügte Resorptionsförderer hergestellt. Das System hatte folgende Charakteristik:

10 Gehalt Clonidin: 5,25 mg
Fläche: 7 cm²

Zusammensetzung:

	Acrylatkleber Duro-Tak 87-2052	64,75 mg
	silikonisierte Polyester-Folie FL2200075 1S**	7 cm ²
15	Polyester-Folie Hostaphan MN 19 MED***	7 cm ²

Der Duro-Tak-Haftkleber wird bei niedriger Temperatur durch den Zusatz von Aluminiumacetylacetonat selbstvernetzend.

20 * National Starch & Chemical, NL-Zutphen
** Rexam, NL-Apeldoorn
*** Mitsubishi Polyester Foils, D-Frankfurt

Herstellung:

25 Clonidin wird in Ethylacetat gelöst. Die Lösung wird einer ausreichenden Menge der handelsüblichen Klebstofflösung zugegeben und mit einem Rührer homogenisiert. Die homogene Lösung wird dann mit einem Ziehvakuum auf einen Bogen einer silikonisierten Polyesterfolie (ca. 75 µm) mit definierter Schichtdicke ausgetragen. Der Bogen wird anschließend zur Trocknung und Vernetzung 30 min bei 50°C in einem Trockenschrank getrocknet. Danach wird eine ca. 19 µm dicke Polyesterfolie auf

30

die klebende Schicht aufkaschiert. Aus dem fertigen Laminat werden mittels einer Handstanze 7 cm² große Pflaster ausgestanzt.

- 5 Hautpermeation:
s. Vergleichsbeispiel 1

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

10 Beispiel

Ein erfindungsgemäßes Clonidin-Pflaster hat folgende Charakteristik:

- 15 Gehalt Clonidin: 5,25 mg
Fläche: 7 cm²

Zusammensetzung:

- | | | |
|----|--|-------------------|
| | Acrylatkleber Duro-Tak 87-4098 | 64,75 mg |
| 20 | silikonisierte Polyester-Folie FL200075 1S** | 7 cm ² |
| | Polyester-Folie Hostaphan MN 19 MED*** | 7 cm ² |

Herstellung:

s. Vergleichsbeispiel 2

- 25 In-vitro-Freisetzung:
s. Vergleichsbeispiel 1

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.

- 30 Hautpermeation:
s. Vergleichsbeispiel 1

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 1: In-vitro-Freisetzung Clonidin-Transdermalsystem
(Matrixpflaster)

	Zeit (Stunden)	Vergl. Bsp. 1 Freisetzung Clonidin (%)	Beispiel 1
10	2	10,44	9,96
	4	11,82	13,92
	24	20,95	19,76

Tabelle 2: In-vitro-Hautpermeation Clonidin-Transdermalsystem
(Matrixpflaster)

	Zeit (Stunden)	Vergl. Bsp. 1	Vergl. Bsp. 2	Beispiel
		Permeation Clonidin ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)		
20	3	24		24,5
	6	56		54
	9	80,5		86
	14	113,5	23,32	128,5
	19	139	46,94	165,5
25	24	163,5	55,84	186
	32		82,68	
	36	233,5		229
	40		105,37	
30	48	305,5		259,5

Patentansprüche

1. Transdermalsystem zur Abgabe von Clonidin, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Clonidin enthaltende Haftkleberschicht auf Basis eines 2-Ethylhexylacrylat-Vinylacetat-Copolymers aufweist.
2. Transdermalsystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Haftkleberschicht Clonidin im Konzentrationsbereich von 0,1 bis 20 Gew.-% aufweist.
3. Transdermalsystem nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Haftkleberschicht Clonidin im Konzentrationsbereich von 2 bis 10 Gew.-% aufweist.
4. Transdermalsystem nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß neben dem Clonidin und dem 2-Ethylhexylacrylat-Vinylacetat-Copolymer ferner Füllmittel und/oder Hautschutzstoffe und/oder Klebrigmacher in der Haftkleberschicht enthalten sind.
5. Transdermalsystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Clonidin enthaltende Haftkleberschicht eine Schicht eines flächigen selbstklebenden Pflasters mit mehrschichtigem Aufbau bildet.
6. Transdermalsystem nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Pflaster neben der Clonidin enthaltenden Haftkleberschicht eine Abdeckung und auf der der Abdeckung gegenüberliegenden Seite einen die Haftkleber-

schicht temporär abdeckenden und abziehbaren Träger aufweist.

5 7. Transdermalsystem nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Abdeckung aus Kunststoffolie, Kunststoffschaum, Gewebe oder Vlies besteht.

10 8. Transdermalsystem nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger aus Kunststoffolie, Papier oder einem Laminat daraus besteht.

9. Transdermalsystem nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger silikonisiert ist.

15 10. Transdermalsystem nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Kunststoffolie um Polyester-, Polyethylen- oder Polypropylen-Folie handelt.

20 11. Transdermalsystem nach einem der Ansprüche 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die trockene Haftkleberschicht ein Flächengewicht von 20 bis 150 g/m² hat.

25 12. Transdermalsystem nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die trockene Haftkleberschicht ein Flächengewicht von 50 bis 120 g/m² hat.

30 13. Transdermalsystem nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Abgaberate 10 bis 1000 µg Clonidin pro Tag beträgt.

14. Transdermalsystem nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Abgaberate 50 bis 500 µg Clonidin pro Tag beträgt.
- 5 15. Verwendung eines Transdermalsystems nach einem der vorherigen Ansprüche zur Behandlung von Hypertonie, Migräne, Angstzuständen, hyperkinetischen Verhaltensstörungen, Entzugerscheinungen bei Alkohol- oder Drogenentzug und menopausalen Symptomen.

Zusammenfassung

5